

Високодозові короткі курси левофлоксацину для лікування хворих на позалікарняні пневмонії: аналіз аргументів «за» і «проти»



РЕПРИНТ

Резюме

Короткі високодозові курси левофлоксацину по 750 мг/добу терміном на 5 днів є ефективним, безпечним та економічно вигідним методом лікування хворих на позалікарняну пневмонію, які госпіталізовані в терапевтичні відділення. Левофлоксацин доцільно вводити внутрішньовенно протягом всього курсу лікування, або використовувати ступінчасту терапію. Пріоритетними кандидатами на проведення коротких високодозових курсів левофлоксацину по 750 мг/добу терміном на 5 днів є пацієнти, які приймали β-лактами з будь-якого приводу в попередні 3 місяці, та пацієнти, в яких немає переконливих підстав підозрювати туберкульоз легень.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, левофлоксацин 750 мг/добу, короткі високодозові курси, госпіталізовані хворі

У 2008 р Комісія з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) офіційно схвалила чотири показання для використання високодозових коротких курсів лікування левофлоксацином по 750 мг 1 раз на добу протягом 5 днів. Одним із цих показань є позалікарняна пневмонія (ПП). Підставою для включення ПП до даного переліку стали результати великого порівняльного дослідження, в якому продемонстровані зіставні ефективність і переносимість короткого високодозового режиму і традиційного курсу левофлоксацину по 500 мг 1 раз на добу протягом 10 днів. Більше того, при аналізі *post hoc* (тобто не спланованому заздалегідь, а проведеному після завершення дослідження) встановлено, що зворотний розвиток ряду симптомів пневмонії (зокрема, нормалізація температури тіла й припинення виділення гнійного мокротиння) швидше відбувається у хворих, в яких застосовували високодозовий курс [1–4].

У згаданому дослідженні в обох групах порівняння були пацієнти, які лікувалися як амбулаторно, так і в стаціонарі, а також отримували левофлоксацин і всередину, і внутрішньовенно, причому місце лікування пацієнта і шлях введення антибіотика визначав лікар [1].

У нещодавно опублікованому дослідженні була підтверджена порівнянна ефективність короткого високодозового курсу левофлоксацину (препарат вводили внутрішньовенно) і 7–14-денної ступінчастої терапії левофлоксацином у добовій дозі 500 мг у хворих на ПП (антибіотик вводили спочатку внутрішньовенно, а потім хворих переводили на прийом препарату всередину) [5].

Високодозові короткі курси левофлоксацину по 750 мг/добу терміном на 5 днів для лікування хворих на позалікарняну пневмонію, госпіталізованих у терапевтичні відділення

У 2017 р. експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) під час перегляду переліку життєво необхідних ліків поділили всі антибіотики на три групи: 1) доступні; 2) з обмеженим доступом; 3) антибіотики резерву [6]. Доступні антибіотики є препаратами вибору або альтернативними засобами для лікування 21 поширеного або важкого клінічного синдрому, включаючи ПП. Антибіотики з обмеженим доступом мають більший, порівняно з доступними антибіотиками, потенціал для виникнення резистентності, і є препаратами вибору за обмеженою кількістю показань. Хінолони і фторхінолони, включаючи левофлоксацин, увійшли саме до цієї групи. Більше того, жоден з фторхінолонів не включений до переліку життєво необхідних антибіотиків за показанням «позалікарняна пневмонія у дорослих», хоча деякі інші препарати з числа антибіотиків з обмеженим доступом у цьому переліку є (табл. 1).

Таблиця 1. Життєво необхідні антибіотики за показанням «позалікарняна пневмонія у дорослих» (ВООЗ, 2017)

Позалікарняна пневмонія	Препарат вибору	Альтернативний препарат
Нетяжка	Амоксицилін	Амоксицилін/клавуланат
	Феноксиметилпеніцилін	Доксициклін
Тяжка	Цефотаксим*	Амоксицилін/клавуланат
	Цефтріаксон*	Кларитроміцин*

Примітка. * – антибіотики групи з обмеженим доступом.

Які ж можуть бути заперечення проти використання коротких високодозових курсів левофлоксацину при лікуванні хворих на ПП

– хоча б як альтернативних засобів? Спробуємо сформулювати основні з них (рамковий список) і розібратися, чи відповідають вони дійсності. Основна увага буде зосереджена на хворих на нетяжку ПП, госпіталізованих у терапевтичні відділення, оскільки короткі високодозові курси левофлоксацину в пацієнтів з тяжкою ПП, які потребують госпіталізації в відділення реанімації та інтенсивної терапії, не тестувалися.

Рамковий список

- Можливі заперечення проти використання коротких високодозових курсів левофлоксацину при лікуванні хворих на позаликарняну пневмонію
1. Низька чутливість ключових збудників?
 2. Невідповідність фармакокінетичним / фармакодинамічним критеріям ефективності втручання?
 3. Монотерапія фторхінолонами поступається за ефективністю комбінації β-лактаму і макроліда?
 4. Призначення фторхінолонів перешкоджає своєчасній діагностиці туберкулозу легень і знижує ефективність протитуберкульозної терапії?
 5. Небезпе́чність лікування фторхінолонами?
 6. Високодозові короткі курси економічно не вигідні?

Отже, **заперечення перше:** ключові збудники ПП характеризуються низькою чутливістю до респіраторних фторхінолонів.

Ключовими бактеріальними збудниками ПП є два типових (*S. pneumoniae* і *H. influenzae*) і три атипичних (тобто таких, що не ростуть на звичайних середовищах для культурального дослідження) мікроорганізми (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* і *L. pneumophila*). Інші бактерії (стрептококи, відмінні від пневмококів, стафілококи, ентеробактерії, неферментуючі мікроорганізми) трапляються при ПП порівняно рідко.

Слід зазначити, що *L. pneumophila* часто викликає пневмонії в країнах Середземноморського басейну, але в Україні, мабуть, цей збудник не актуальний. Повідомлення минулих років щодо суттєвої частоти пневмоній, викликаних хламідіями (хламідофілами), ґрунтувалися на результатах серологічних досліджень і не підтверджуються даними сучасних досліджень із використанням молекулярних технологій [7]. Левофлоксацин активний відносно атипичних збудників ПП (як вищеперерахованих, так і мікоплазми). Останніми роками збільшується кількість повідомлень про поширення резистентності мікоплазм до макролідів, але не до фторхінолонів [8].

В Україні доступні дані про чутливість пневмококів до антибіотиків за 2008–2009, 2011–2013 і 2014–2016 рр. У всіх трьох дослідженнях пневмококи зберігали 100 % чутливість до левофлоксацину. Для порівняння: чутливість до макролідів (азитроміцин і кларитроміцин) за цей час знизилася з 94–96 % до 84 % [9–11].

Чутливість гемофільних паличок до антибіотиків в Україні тестувалася в 2011–2013 і 2014–2016 рр. Цей мікроорганізм також зберігає 100 % чутливість до левофлоксацину. Можна додати, що за цей період часу частка гемофільних паличок, які виробляють β-лактамази (основний механізм резистентності до «незахищених» амінопеніцилінів), збільшилася приблизно в 1,5 раза (з менш ніж 5 % до понад 7 %) [10, 11].

Таким чином, твердження про низьку чутливість ключових збудників ПП до респіраторних фторхінолонів не має нічого спільного з дійсністю.

Заперечення друге. Фармакокінетичні/фармакодинамічні характеристики респіраторних фторхінолонів, зокрема, левоф-

локсацину, не відповідають критеріям ефективності втручання.

Щоб передбачити, чи буде той або інший антибіотик ефективним при лікуванні конкретного захворювання, мало знати спектр активності обраного препарату та чутливість до нього найімовірніших збудників інфекції. Велике значення надається і фармакокінетичним/фармакодинамічним (ФК/ФД) характеристикам.

Фармакокінетика займається вивченням з кількісної та якісної сторін закономірностей проходження і перетворення лікарських препаратів в організмі. Стосовно до антибіотиків найбільше значення мають наступні ФК параметри:

- обсяг розподілу;
- кліренс;
- максимальна концентрація в плазмі при введенні однієї дози (C_{max});
- період напіввиведення з плазми крові;
- площа під фармакокінетичною кривою (ПФК).

Фармакодинаміка пов'язує ФК показники з фармакологічним ефектом. Ефективність антибактеріальної терапії найточніше можна передбачити за допомогою ФК/ФД параметрів. В експериментальних умовах встановлено, що швидкість і виразність антимікробної активності антибіотиків залежать від складних взаємодій між концентраціями препарату в осередку інфекції, бактеріальним навантаженням, фазою бактеріального росту і мінімальною пригнічувальною концентрацією (МПК) збудника. Найкраще з клінічною ефективністю фторхінолонів співвідносяться такі ФК/ФД параметри, як ПФК/МПК і, меншою мірою, C_{max} /МПК [12]. Зокрема, якщо величина ПФК/МПК перевищує 125, то фторхінолон виявиться ефективним при лікуванні інфекцій, викликаних грамнегативними бактеріями, якщо більше 30 – то при лікуванні пневмококових інфекцій.

Наприклад, при використанні левофлоксацину в терапії цих інфекцій величина ПФК/МПК перевищує 30, тоді як при лікуванні ципрофлоксацином, навіть у високих дозах – ні. Тому застосування ципрофлоксацину в терапії інфекцій, викликаних (або імовірно викликаних) пневмококами – груба лікарська помилка – навіть у випадках високої чутливості пневмококів до цього антибіотика в тому чи іншому регіоні.

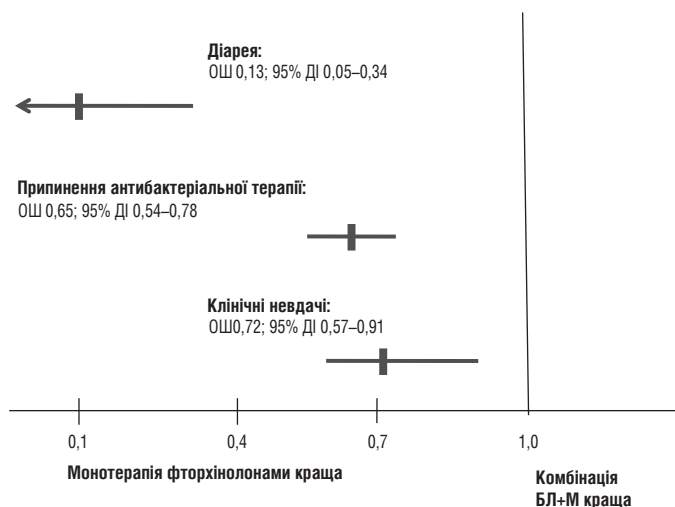
Що стосується гемофільних паличок, то показники ПФК/МПК респіраторних фторхінолонів істотно перевищують мінімально необхідні 125.

Таким чином, твердження про невідповідність ФК/ФД характеристик респіраторних фторхінолонів (левофлоксацину й моксифлоксацину) критеріям ефективності втручання у хворих на ПП не відповідає дійсності.

Заперечення третє. Монотерапія фторхінолонами у хворих на нетяжку ПП поступається за ефективністю комбінації β-лактаму і макроліда.

У недавньому мета-аналізі рандомізованих клінічних досліджень (РКД) порівнювали ефективність монотерапії будь-яким фторхінолоном або макролідом з комбінованою терапією β-лактамом і фторхінолоном або макролідом у дорослих, хворих на ПП. В остаточний аналіз увійшли 16 досліджень (всього 4809 пацієнтів), виконаних, за єдиним винятком, у госпіталізованих в терапевтичні відділення пацієнтів [13]. Первинна кінцева точка аналізу – смертність від усіх причин в найближчі 30 днів – була

низькою, а відмінності між усіма групами порівняння були відсутні. Вторинними кінцевими точками дослідження були клінічні та мікробіологічні невдачі, припинення антибактеріальної терапії та побічні ефекти. Монотерапія фторхінолонами, порівняно з комбінацією β-лактаму і макроліда, асоціювалася з меншим ризиком клінічних невдач, припинення лікування та виникнення діареї (за даними 9 РКД, рис. 1). Комбінація β-лактаму з фторхінолоном, порівняно з монотерапією фторхінолоном, не приводила до поліпшення результатів (дані 3 РКД).



Примітка. ВШ – відношення шансів; 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал; БЛ – β-лактаму; М – макролід.

Рис. 1. Порівняльна ефективність монотерапії фторхінолонами і комбінованої антибактеріальної терапії β-лактамом і макролідом у хворих на позалікарняну пневмонію

Таким чином, монотерапія фторхінолонами у госпіталізованих в терапевтичні відділення хворих на ПП перевищує за ефективністю комбінацію β-лактаму з макролідом і краще переноситься. Більше того, додавання β-лактаму до фторхінолону не покращує результатів захворювання, порівняно з монотерапією фторхінолоном.

Заперечення четверте. Призначення фторхінолонів перешкоджає своєчасній діагностиці туберкульозу легень і знижує ефективність протитуберкульозної терапії.

Насамперед слід підкреслити, що захворюваність на туберкульоз у різних регіонах світу різниться. На жаль, в Україні вона залишається високою. Висока вона і в ряді сусідніх з Україною країн, наприклад, у Болгарії. Проте, високодозові короткі курси лікування ПП левофлорсацином, відповідно до чинних міжнародних і національних рекомендацій, є адекватними навіть у регіонах, ендемічних з туберкульозу. Зокрема, використання фторхінолонів для лікування хворих на ПП не обмежується ні в Україні, ні в Європі (а Болгарія – член Європейського Союзу) [14, 15].

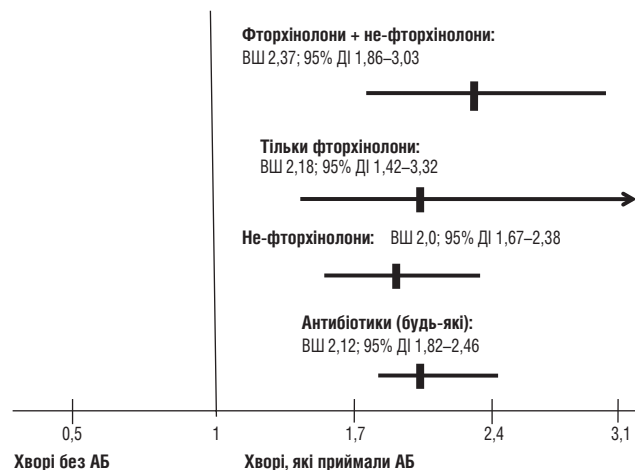
Високодозові короткі курси лікування ПП левофлорсацином не слід використовувати у хворих при наявності клінічної підозри на туберкульоз легень, наприклад, у осіб з тривалістю легеневої симптоматики понад два тижні в поєднанні з верхньочастковою локалізацією інфільтративних змін на рентгенограмах легень, кашлем, лихоманкою, нічними потами, втратою ваги, утворенням

порожнин у легенях, лейкоцитозом $<12 \cdot 10^9/\text{л}$, лімфопенією – без попереднього виключення туберкульозу [16].

Зволікання зі встановленням діагнозу туберкульозу у клінічній практиці не є рідкісним. Розрізняють затримку зі встановленням діагнозу туберкульозу, пов'язану з пацієнтом (становить приблизно 4 тижні і обумовлена несвоечасним зверненням за медичною допомогою), і пов'язану з охороною здоров'я (приблизно 3–5 тижнів) [17]. У мета-аналізі чотирьох досліджень встановлено, що у хворих, які отримували фторхінолони, затримка з встановленням діагнозу і початком лікування туберкульозу легень становила, в середньому, 19 днів, порівняно з пацієнтами, які отримували не-фторхінолонові антибіотики [18]. Однак, хоча автори мали намір вивчити вплив попередньої антибактеріальної терапії з приводу ПП, насправді пацієнти, включені в мета-аналіз, отримували фторхінолони і за багатьма іншими показаннями, включаючи інфекції сечовивідних шляхів і ранові інфекції [16, 18].

У великому популяційному дослідженні в Британській Колумбії (Канада) проаналізовані дані більш як 1,5 тисячі хворих на активний туберкульоз легень, які приймали і не приймали антибіотики протягом 6 міс., що передували початку протитуберкульозної терапії. У хворих, які отримували антибіотики, ризик затримки початку специфічного лікування, пов'язаної з охороною здоров'я, більш ніж у 2 рази перевищував такий в групі осіб, які не приймали антибіотиків. Однак після стратифікації за типами антибіотиків, які приймали пацієнти, не виявлено будь-яких відмінностей між не-фторхінолоновими препаратами, тільки фторхінолонами і комбінацією фторхінолонів з не-фторхінолонами (рис. 2) [19]. Ці дані свідчать, що зволікання з початком протитуберкульозного лікування, швидше за все, пов'язане з діагностичною невизначеністю (сумнівами у діагнозі туберкульозу).

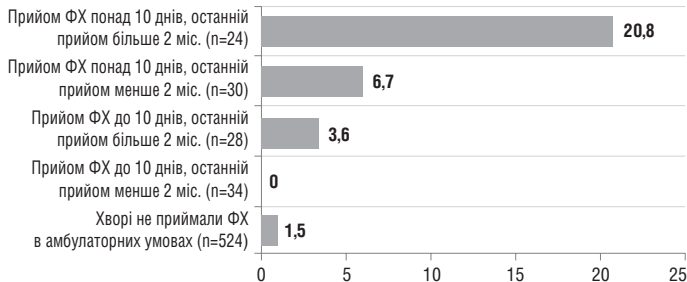
Фторхінолони відіграють важливу роль у лікуванні туберкульозу. В дослідженні, виконаному в Теннессі (США), проаналізовано зв'язок між тривалістю і термінами прийому фторхінолонів та виникненням резистентності до даного класу препаратів у *Mycobacterium tuberculosis*. Виявилося, що тривалість прийому фторхінолонів більше 10 днів асоціювалася з виник-



Примітка. Примітка. ВШ – відношення шансів; 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал; АБ – антибіотики.

Рис. 2. Ризик затримки початку протитуберкульозного лікування після першого контакту хворого зі службою охорони здоров'я у хворих, які приймали і не приймали антибіотики в попередні 6 місяців

ненням резистентності значно частіше, ніж менш тривалі курси. Найчастіше резистентність мікобактерій до фторхінолонів відзначалася у хворих, які приймали фторхінолони понад 10 днів за 60 і більше днів до встановлення діагнозу туберкульозу (рис. 3) [20].



Примітка. ФХ – фторхінолони.

Рис. 3. Резистентність *M. Tuberculosis* до фторхінолонів (%) залежно від тривалості їх прийому (≤ 10 днів порівняно з > 10 днів) і термінів останнього прийому (≤ 60 днів порівняно з > 60 днів) до встановлення діагнозу туберкульозу

Таким чином, можна зробити наступні висновки.

1. У хворих з інфекціями нижніх дихальних шляхів, у яких в подальшому діагностують туберкульоз, емпіричне лікування будь-яким антибіотиком може збільшувати час до встановлення діагнозу туберкульозу.

2. Зволікання зі встановленням діагнозу туберкульозу – поширене явище, навіть за відсутності емпіричної антибактеріальної терапії, включаючи фторхінолони.

3. Короткі курси лікування фторхінолонами (наприклад, 5-денні) асоціюються з істотно меншим ризиком виникнення резистентності мікобактерій до фторхінолонів, ніж більш тривалі (понад 10 днів).

На завершення можна додати, що, згідно з результатами недавніх досліджень, виконаних в Азії, емпіричне використання фторхінолонів 1) покращує виживання хворих на туберкульоз, які перебувають у критичному стані, у яких захворювання клінічно (майже) не відрізняється від тяжкої пневмонії [21]; 2) не асоціюється з негативними наслідками (у разі тривалого (7 і більше днів) прийому до встановлення діагнозу туберкульозу) у хворих з порушеним імунітетом (ВІЛ-інфіковані, хворі з пухлинами, цирозом печінки, хронічною нирковою недостатністю, особи, які отримують імуносупресивну терапію) [22].

Заперечення п'яте. Лікування фторхінолонами небезпечно.

Прийом будь-якого медикаменту може викликати небажані лікарські явища. Але загалом респіраторні фторхінолони належать до безпечних ліків. Ось деякі докази:

- анафілактичні реакції на фторхінолони реєструються з частотою 1,8–2,3 випадку на 10 млн днів лікування [23], зокрема, на левофлоксацин – 1 випадок на 1 млн хворих [24];
- ризик лікарського ураження печінки при лікуванні левофлоксацином та іншими фторхінолонами (ципрофлоксацин, моксифлоксацин) приблизно в 3 рази нижчий, ніж при лікуванні тетрацикліном, в 60 – еритроміцином, кларитроміцином і пеніцилінами, в 300 – ко-тримоксазолом і амоксициліном/клавуланатом [25];

- дисглікемію при використанні левофлоксацину, ципрофлоксацину і моксифлоксацину реєструють значно рідше, ніж при лікуванні гатифлоксацином [26].

У недавньому дослідженні проаналізовано зв'язок між лікуванням макролідами і фторхінолонами та виникненням кардіальних ускладнень у хворих на ПП, госпіталізованих у терапевтичній відділенні. Аналіз проводився post hoc, тобто після завершення дослідження, в якому раніше було продемонстровано відсутність відмінностей у загальній смертності при порівнянні трьох режимів стартової АБТ: монотерапії β -лактамами, комбінації β -лактаму з макролідом і монотерапії фторхінолонами. Оцінювали виникнення або посилення трьох типів кардіальних ускладнень: аритмій, серцевої недостатності та ішемії міокарда. Ризик усіх кардіологічних ускладнень при лікуванні моксифлоксацином і, особливо, левофлоксацином, був істотно нижчим, ніж у разі монотерапії β -лактамами (рис. 4). Навпаки, при лікуванні еритроміцином він виявився більш ніж в півтора раза вищим, переважно внаслідок істотного зростання ризику появи або посилення серцевої недостатності (відношення шансів (ВШ) 1,89; 95 % ДІ 1,22–2,91). При цьому ризик усіх кардіологічних ускладнень у хворих на ПП, які отримували азитроміцин або кларитроміцин, не відрізнявся від такого при лікуванні β -лактамами. Автори пояснили підвищення ризику при використанні еритроміцину переваженням об'єму і натрієм (95 % хворих отримували цей антибіотик внутрішньовенно), тоді як у Нідерландах, де проводилося дослідження, азитроміцин і кларитроміцин доступні тільки в лікарських формах для прийому всередину. Крім того, еритроміцин може поступатися іншим макролідам за вираженістю протизапальної дії, що може призвести до збільшення випадків серцевої недостатності, якщо остання проковується переважно прозапальними цитокінами. Слід додати, що у випадках використання левофлоксацину і моксифлоксацину більше половини пацієнтів отримували їх парентерально [27].

Заперечення шосте. Високодозові короткі курси левофлоксацину по 750 мг/добу терміном на 5 днів економічно не вигідні.

Нескладно підрахувати, що в класичному дослідженні, в якому порівнювали ефективність короткого високодозового (по 750 мг/добу протягом 5 днів) і традиційного курсу лікування хворих на ПП левофлоксацином (по 500 мг/добу 10 днів) курсова доза антибіотика була меншою в разі використання першого з них [1]. В іншому цитованому раніше дослідженні [5], в якому парентеральна 5-денна терапія левофлоксацином (по 750 мг/добу протягом 5 днів) порівнювалася зі ступінчастою терапією левофлоксацином у стандартній дозі протягом 7–14 днів (що, можливо, навіть ближче до реальної клінічної практики), споживання антибіотика в перерахунку на 1 пацієнта в останній групі було в 1,4 раза вищим.

Нещодавно опубліковано дослідження, виконане в Європі (Нідерланди), в якому три найпопулярніших режими лікування хворих на ПП, госпіталізованих у терапевтичній відділенні, порівнювали з погляду вартості та ефективності. Йдеться про монотерапію β -лактамами, фторхінолонами та комбінацію β -лактаму з макролідом. Автори не виявили відмінностей між порівнюваними режимами терапії, проте в абсолютних величинах лікування фторхінолонами обходилося в середньому приблизно на 300–400 євро дешевше [28].

При всіх відмінностях у системах охорони здоров'я в різних країнах, немає ніяких підстав стверджувати, що високодозові короткі курси левофлоксацину невігідні з економічної точки зору.

Отже, на всі шість перерахованих у рамковому списку заперечень отримані негативні відповіді. Однак на шляху впровадження високодозових коротких курсів левофлоксацину (наприклад, Лефлоцину® 750) у практику лікування госпіталізованих хворих на ПП можуть виникнути ще дві перешкоди:

- утруднення з вибором оптимального шляху введення препарату (внутрішньовенно або всередину);
- нездатність визначити, в яких саме випадках слід надавати перевагу коротким високодозовим курсам.

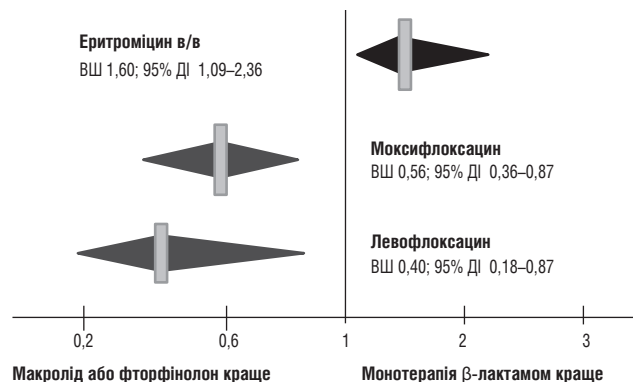
Зупинимося на них докладніше.

Якому шляху введення левофлоксацину слід надавати перевагу?

Зіставна біодоступність лікарських форм респіраторних фторхінолонів для прийому всередину і парентерального введення наводить на думку про перевагу перорального застосування цих антибіотиків у госпіталізованих хворих на ПП. По-перше, лікарські форми для прийому всередину дешевші за форми для парентерального введення. Крім того, відсутні витрати на придбання відповідних розчинників, інструментарію (шприців, систем для внутрішньовенних інфузій тощо), на оплату праці медперсоналу. По-друге, внутрішньовенне введення антибіотиків у хворих зі звичайним рівнем імунітету, госпіталізованих з нетяжкою ПП, не має переваг перед пероральним прийомом ні з точки зору клінічної ефективності, ні за впливом на смертність (рис. 5) [29].

Аргументи на підтримку цієї точки зору були представлені в недавньому ретроспективному когортному дослідженні, в якому проаналізовано дані про хворих на ПП, госпіталізованих у терапевтичні відділення 340 госпіталів у США з 2007 по 2010 рр., які отримували – внутрішньовенно або перорально – левофлоксацин або моксифлоксацин [30]. З 36 405 хворих, включених в остаточний аналіз, 94 % спочатку отримували антибіотики парентерально і тільки 6 % приймали їх всередину. Автори не виявили відмінностей між пероральним і внутрішньовенним введенням фторхінолонів, ні за внутрішньолікарняною смертністю, ні за тривалістю перебування в стаціонарі, ні за кількістю пізніших переведень у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), штучної вентиляції легень, введення вазопресорів (рис. 6). Таким чином, у госпіталізованих хворих, які отримували фторхінолони з приводу ПП, не виявлено зв'язку між початковим шляхом введення антибіотиків і наслідками захворювання. Автори дійшли до висновку, що більшості хворих можна призначати фторхінолони всередину без ризику погіршення симптоматики.

У чинних американських і європейських рекомендаціях з лікування хворих на ПП, госпіталізованих у терапевтичні відділення, допускається можливість пероральної АБТ. Але саме допускається. Зокрема, експерти IDSA/ATS (Американського товариства інфекціоністів / Американського торакального товариства) рекомендують починати лікування більшості госпіталізованих пацієнтів із внутрішньовенного введення антибіотиків, хоча деякі хворі без факторів ризику тяжкої пневмонії можуть отримувати лікування всередину, особливо антибіотиками з високою біодоступністю, такими як фторхінолони [31].



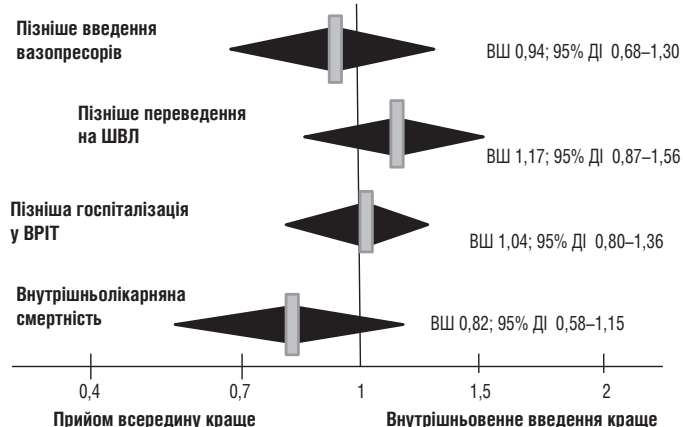
Примітка. ВШ – відношення шансів; 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал.

Рис. 4. Будь-які кардіальні ускладнення у хворих на позалікарняну пневмонію, госпіталізованих у терапевтичні відділення



Примітка. ВШ – відношення шансів; 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал; РКД – рандомізовані клінічні дослідження

Рис. 5. Порівняльна ефективність внутрішньовенного і перорального введення антибіотиків у хворих зі звичайним рівнем імунітету, госпіталізованих з нетяжкою позалікарняною пневмонією



Примітка. ВШ – відношення шансів; 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал; ВРІТ – відділення реанімації і інтенсивної терапії; ШВЛ – штучна вентиляція легень.

Рис. 6. Шляхи введення фторхінолонів та наслідки у хворих на позалікарняну пневмонію, госпіталізованих у терапевтичні відділення

У цій рекомендації слід звернути увагу на дві обставини: «деякі хворі» і «без факторів ризику тяжкої пневмонії». Чому госпіталізованим хворим з ПП антибіотики майже завжди призначають парентерально (принаймні на початковому етапі лікування)? При

внутрішньовенному введенні 100 % введеної дози швидко потрапляє у системний кровотік (тобто 100 % біодоступність) незалежно від прийому їжі, відхилення у функціонуванні травного каналу, прийому інших медикаментів тощо. Біодоступність більшості антибіотиків у лікарських формах для прийому всередину менше 100 %, хоча у респіраторних фторхінолонів вона зіставна з такою у формах для парентерального введення. На переважний вибір парентерального шляху введення антибіотиків можуть впливати такі фактори: 1) наявність деяких супутніх захворювань (наприклад, інфекційного ендокардиту); 2) порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракті (синдром мальабсорбції; тяжка/стійка нудота і блювання; наявність назогастрального зонда і відсмоктування через нього вмісту шлунка; задокументована кишкова непрохідність; труднощі при ковтанні або порушення свідомості; шок тощо); 3) налаштованість хворого.

З факторами ризику тяжкої пневмонії справи складніші. Вони не були чітко прописані в рекомендаціях IDSA/ATS. У згаданій вище роботі, в якій не було виявлено зв'язку між початковим шляхом введення фторхінолонів і наслідками у хворих на ПП, госпіталізованих у терапевтичні відділення [30], тяжкість перебігу захворювання оцінювали за такими параметрами як переведення у ВПІТ, штучна вентиляція легень, введення вазопресорів. Однак хворі з нетяжкою ПП, які можуть лікуватися в терапевтичних відділеннях, є неоднорідною групою пацієнтів. В Європі найбільшою популярністю для оцінки ризику несприятливих наслідків у хворих на ПП користується шкала CURB-65, яка включає в себе порушення психічного статусу, підвищення рівня (азоту) сечовини в крові та інші ознаки. Пацієнти з уперше виявленими відхиленнями в психічному статусі або з підвищенням концентрації (азоту) сечовини можуть зберігати здатність приймати антибіотики всередину і не потребувати переведення у ВПІТ, однак ризик несприятливих наслідків у них буде вищим, ніж у хворих без відповідних порушень [32]. Більше того, будь-яка шкала, якою б вона не була корисною й зручною, завжди є певним спрощенням, порівняно з реальною клінічною практикою, і «абсолютизує» окремі клінічні ознаки – нерідко на шкоду іншим. Наприклад, у хворих із двосторонньою пневмонією або з невисокою сатурацією (насиченням) крові киснем ризик несприятливих наслідків а пріорі буде вищим, ніж, відповідно, у пацієнтів з односторонньою ПП або вищою сатурацією, проте ні перша, ні друга ознаки не є компонентами CURB-65.

Одними з очікуваних переваг від призначення фторхінолонів всередину є скорочення термінів перебування хворих на ПП у стаціонарі (через відсутність необхідності в переведенні пацієнтів з парентерального на пероральний прийом медикаментів і пов'язаних з цією обставиною затримок) і зменшення витрат на лікування. Однак жодна з цих передбачуваних переваг не знайшла підтвердження в обговорюваному дослідженні [30]. Однакова вартість лікування хворих на ПП різними лікарськими формами фторхінолонів пояснюється, імовірно, істотними відмінностями американської системи охорони здоров'я від вітчизняної: за кордоном основні витрати на лікування пов'язані з госпіталізацією, а не з вартістю медикаментів.

Підсумуємо. Госпіталізованим хворим з нетяжкою ПП фторхінолони можуть призначатися всередину тільки при дотриманні наступних умов: 1) відсутні супутні захворювання, при яких потріб-

не внутрішньовенне введення антибіотиків (наприклад, інфекційний ендокардит); 2) відсутні відхилення у функціонуванні травного каналу (синдром кишкової мальабсорбції, стійка нудота або блювання тощо); 3) хворий налаштований, а лікар не заперечує проти прийому антибіотиків перорально. У всіх же інших випадках (тобто у переважній більшості пацієнтів) стартова антибактеріальна терапія фторхінолонами має бути призначена парентерально.

В яких саме випадках при лікуванні госпіталізованих хворих на ПП слід надавати перевагу коротким високодозовим курсам левофлоксацину по 750 мг/добу терміном на 5 днів?

Дві основні умови – це відсутність клінічної підозри щодо туберкульозу і відсутність вказівок на непереносимість фторхінолонів в анамнезі. Інших жорстких обмежень немає. Однак, з огляду на загальносвітову тенденцію до розгляду фторхінолонів як альтернативних засобів, пріоритетними кандидатами будуть пацієнти з ПП, які отримували β-лактами з будь-якого приводу протягом трьох місяців, що передували нинішньому захворюванню на пневмонію, і особи з анамнестичними вказівками на непереносимість β-лактамів (алергічні реакції та інші небажані лікарські явища).

Висновок. Високодозові короткі курси лікування левофлоксацином хворих на ПП, госпіталізованих у терапевтичні відділення, ні в чому не поступаються β-лактамам (у комбінації з макролідами або без них). Починати лікування краще з внутрішньовенного введення препарату (наприклад, Лефлоцину® 750). У подальшому можливі як продовження внутрішньовенного введення левофлоксацину, так і переведення на ступінчасту терапію.

Список використаної літератури

1. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm / L. M. Dunbar, R. G. Wunderink, M. P. Habib [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 37, No. 6. – P. 752–760.
2. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens / L. M. Dunbar, M. M. Khashab, J. B. Kohn [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – Vol. 20, No. 4. – P. 555–563.
3. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia patients / A. F. Shorr, M. M. Khashab, J. X. Xiang [et al.] // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100, No. 12. – P. 2129–2136.
4. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥ 65 years with community-acquired pneumonia / A. F. Shorr, N. Zadeikis, J. X. Xiang [et al.] // *Clin. Ther.* – 2005. – Vol. 27, No. 8. – P. 1251–1259.
5. A randomized, open, multicenter clinical study on the short course of intravenous infusion of 750 mg of levofloxacin and the sequential standard course of intravenous infusion/oral administration of 500 mg of levofloxacin for treatment of community-acquired pneumonia / T. Zhao, L.-A. Chen, P. Wang [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8, No. 9. – P. 2473–2484.
6. WHO Model List of Essential Medicines. 20th List (March 2017). – Доступно по адресу: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (посещение 12.03.2019)
7. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia* spp. infection in community-acquired pneumonia, Germany, 2011–2012 / R. Dumke, C. Schnee, M. W. Pleitz [et al.] // *Emerging Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21, No. 3. – P. 426–434.
8. Principi N. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: its role in respiratory infection / N. Principi, S. Esposito // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2013. – Vol. 68. – P. 506–511.
9. Дзюблик Я. О. Пневмококова інфекція: стан проблеми в світі та в Україні / Я. О. Дзюблик // *Укр. хіміотер. журнал* – 2010. – № 1–2. – С. 22–27.
10. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–2013 in Ukraine / Y. Feshchenko, A. Dzyublik, T. Pertseva [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2016. – Vol. 71, Suppl. 1. – P. i63–i69.
11. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Ukraine and the Slovak Republic / D. Torumkunej, T. Pertseva, E. Bratus [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2018. – Vol. 73, Suppl. 5. – P. v28–v35.

12. Березняков И.Г. Краткий справочник по эмпирическому использованию антибиотиков с лечебной и профилактической целью. Издание 2 / И. Г. Березняков. – К.: ТОВ НВП Інтерсервіс, 2018. – 224 с.
13. Raz-Pasteur A. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β -lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis / A. Raz-Pasteur, D. Shasha, M. Paul // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2015. – Vol. 46, No. 3. – P. 242–248.
14. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. – К.: Національна медична академія наук України, 2016. – 108 с.
15. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – Vol. 17, Suppl 6. – P. 1–24.
16. Community-acquired pneumonia and tuberculosis: differential diagnosis and the use of fluoroquinolones / R. F. Grossman, P.-R. Hsueh, S. H. Gillespie [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 18. – P. 14–21.
17. Lange C. Advances in the diagnosis of tuberculosis / C. Lange, T. Mori // *Respirology.* – 2010. – Vol. 15. – P. 220–240.
18. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / T. C. Chen, P. L. Lu, C. Y. Lin [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 15. – P. e211–e216.
19. Is the delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis related to exposure to fluoroquinolones or any antibiotic? / M. Wang, J. M. Fitzgerald, K. Richardson [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15. – P. 1062–1068.
20. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: the effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure / R. A. Devasia, A. Blackman, T. Gebretsadik [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 365–370.
21. Empirical use of fluoroquinolones improves the survival of critically ill patients with tuberculosis mimicking severe pneumonia / Y. T. Tseng, Y. C. Chuang, C. C. Shu [et al.] // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. R207.
22. Impact of fluoroquinolone exposure prior to tuberculosis diagnosis on clinical outcomes in immunocompromised patients / J. Y. Lee, H. J. Lee, Y. K. Kim [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60, No 7. – P. 4005–4012.
23. Blayac J. P. Fluoroquinolones and anaphylaxis / J. P. Blayac, D. Hillaire-Buys, V. Pinzani // *Therapie.* – 1996. – Vol. 51. – P. 417–418.
24. Scherer K. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones // K. Scherer, A. Bircher // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2005. – Vol. 5. – P. 15–21.
25. Andrade R. J. Hepatic safety of antibiotics used in primary care / R. J. Andrade, P. M. Tulkens // *J Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol. 66. – P. 1431–46.
26. Drug-induced hypoglycaemia. An update / C. Ben Salem, N. Fathallah, H. Hmouda [et al.] // *Drug Saf.* – 2011. – Vol. 34, No. 1. – P. 21–45.
27. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial / D. F. Postma, C. Spioni, C. H. van Werkhoven [et al.] // *BMC Inf. Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 17.
28. Cost-effectiveness of antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia: results from a cluster randomized cross-over trial / C.H. van Werkhoven, D.F. Postma, M.-J.J. Mangan [et al.] // *BMC Inf. Dis.* – 2017. – Vol. 17. – P. 52.
29. Marras T. K. Efficacy of exclusively oral antibiotic therapy in patients hospitalized with nonsevere community-acquired pneumonia: a retrospective study and meta-analysis / T. K. Marras, C. Nopmaneejumruslers, C. K. Chan // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 116. – P. 385–393.
30. Association between initial route of fluoroquinolone administration and outcomes in patients hospitalized for community-acquired pneumonia / R. K. Belforti, T. Lagu, S. Haessler [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 63, No. 1. – P. 1–9.
31. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults / L. A. Mandell, R. G. Wunderink, A. Anzueto [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44, Suppl. 2. – P. S27–72.
32. Henriksen D. P. Fluoroquinolone administration and outcomes in patients hospitalized for community acquired pneumonia: a case of confounding by indication? / D. P. Henriksen, M. Brabrand // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 63, No. 5. – P. 706.

Резюме

Высокодозовые краткие курсы левофлоксацина для лечения больных внебольничными пневмониями: анализ аргументов «за» и «против»

И. Г. Березняков

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Краткие высокодозовые курсы левофлоксацина по 750 мг/сутки сроком на 5 дней являются эффективным, безопасным и экономически выгодным методом лечения больных внебольничной пневмонией, госпитализированных в терапевтические отделения. Вводить левофлоксацин следует внутривенно на протяжении всего курса лечения, либо использовать ступенчатую терапию. Приоритетными кандидатами на проведение краткого высокодозового курса левофлоксацина по 750 мг/сутки сроком на 5 дней являются пациенты, которые принимали β -лактамы по любому поводу в предшествующие 3 месяца, у которых нет убедительных оснований предполагать туберкулез легких.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, левофлоксацин 750 мг/сутки, краткие высокодозовые курсы, госпитализированные больные

Summary

High-dose levofloxacin short courses for the treatment of patients with community-acquired pneumonia: an analysis of the pros and cons

I. G. Bereznyakov

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

Short high-dose levofloxacin 750 mg a day for 5 days courses are an effective, safe and cost-effective treatment for patients with community-acquired pneumonia who are hospitalized in therapeutic departments. Levofloxacin should be injected intravenously throughout the course of treatment, or sequential therapy should be used. Priority candidates for a short high-dose courses of levofloxacin 750 mg a day for 5 days are patients who have taken β -lactams for any reason in the preceding 3 months and who have no convincing reason to assume pulmonary tuberculosis.

Key words: community-acquired pneumonia, levofloxacin 750 mg/day, short course of high dose, hospitalized patients

ЛЕФЛОЦИН® 750 –

ЕМПІРИЧНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТА

З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ОПТИМАЛЬНИМ КУРСОМ

- **Висока клінічна ефективність по відношенню до потенційних збудників негоспітальної та нозокоміальної пневмонії (включаючи пневмококи, «атипові» й грамнегативні мікроорганізми)¹**
- **Добре проникає у вогнище запалення²**
- **Активно впливає на м/о, які знаходяться в біоплівках³**

1. Л.Н. Кашаева, В.Н. Сперов «Профилактика пневмонии у больных острым нарушением мозгового кровообращения» 2003 г
2. Hiroshi Mukae et al. Efficacy and safety of levofloxacin in patients with bacterial pneumonia evaluated according to the new «Clinical evaluation methods for new antimicrobial agents to treat respiratory infections». Abstract. J Infect Chemother 2014; 20: 7: 417—422
3. В.В.Тец, Г.В.Тец Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии, Пульмонология и аллергология - 2013. - № 4. - С. 60-64



Скорочена інструкція до медичного застосування лікарського засобу Лефлоцин® (LEFLOXIN)

Склад: діюча речовина: левофлоксацин (1 мл розчину містить левофлоксацину натрієвої солі у перерахуванні на 100 % речовини 5 мг) Допоміжні речовини: натрію хлорид, динатрію едетат, кислота хлористоводна концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами: негоспітальна пневмонія; ускладнені інфекції шкіри та м'язів тканин; (для вищезгаданих інфекцій лікарський засіб слід застосовувати лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендовані для початкового лікування цих інфекцій, є неможливим) ускладнені інфекції сечовидільного тракту (у тому числі пієлонефрит); хронічний бактеріальний простатит; легенева форма сибірської виразки; профілактика після контактів та лікування. Протипоказання. Підвищена чутливість до левофлоксацину або до інших хінолонів, або до будь-якого інгредієнта препарату; депресія; скарги на побічні реакції з боку судинної системи після попереднього застосування хінолонів; діти та підлітки; вагітність; період годування груддю. Побічні реакції. Інфекції та інвазії – нечасто (грибкові інфекції, включаючи інфекції, спричинені грибами роду Candida; резистентність патогенних мікроорганізмів); з боку кровоснабжальної системи: нечасто – лейкопенія, еозинфілія; рідко – тромбоцитопенія, нейтропенія; частота невідомо – панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія; з боку мускульної системи: рідко – набряк Калкена, підвищена чутливість; частота невідомо – анафілактичний шок, анафілактичний шок. Порушення обміну речовин і харчування: рідко – анорексія; дуже рідко – гіпокаліємія, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет; частота невідомо – гіперкаліємія, гіпокаліємічна кома. З боку очей: частіше – часті безсоння; частота – тривожність, сплутаність свідомості, нервовість; рідко – психотичні реакції (наприклад, із галюцинаціями, параноєю), депресія, агітація, порушення сну, нічний жах; частота невідомо – психотичні розлади із загрозливою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальними думками або спробами самогубства. З боку нервової системи: частіше – головний біль, запаморочення; нечасто – сонливість, тремор, дисгезія; рідко – судороги; частота невідомо – периферична сенсорна моторна нейропатія, паросмія, у тому числі амнезія, дислексія, екстримідалний розлад, агевезія, неприємність, доброякісна внутрішньочерепна гіпертенція. З боку органів зору: рідко – порушення зору, такі як затуманення зір; частота невідомо – транзиторна сліпота зору; з боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – вертільно-різко-шум у вухах; частота невідомо – нистяг; частота невідомо – шум у вухах; частота невідомо – порушення слуху. З боку серцево-судинної системи: рідко – тахікардія, пічухи серця; частота невідомо – шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця; шлуночкова аритмія та шлуночкова тахікардія типу «пірнети». З боку судинної системи: частіше – фебрилі; дуже рідко – артеріальна гіпотензія. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – задиханість; частота невідомо – бронхоспазм, алергічний пневмоніт. З боку шлунково-кишкового тракту: частіше – діарея, блювотина, нудота; нечасто – біль в животі, диспепсія, метеоризм, запор; частота невідомо – геморагічна діарея, яка рідко може бути ознакою ентероколіту, включаючи псевдо-мембранозний коліт. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: частіше – підвищення рівня печінкових ферментів (АлАТ/АсАТ, лужна фосфатаза, ГГТ); нечасто – підвищення рівня білірубину в крові; частота невідомо – жовтяниця і тяжкі ураження печінки, у тому числі випадки розвитку летальної гострої печінкової недостатності, насамперед, у хворих з тяжкими основними захворюваннями. З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз; частота невідомо – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона, поліморфна еритема, реакції фото-сенсibiлізації. З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто – артралгія, міалгія; рідко – ураження суглобів, включаючи теніт (наприклад, ахіллового суглоба); м'язова слабкість, яка може мати значення у пацієнтів із myasthenia gravis; частота невідомо – гострий некроз скелетних м'язів, розрив сухожиль (наприклад, ахіллового сухожилья), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит. З боку сечовидільної системи: нечасто – підвищення рівня креатиніну в крові; рідко – гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту). Загальні розлади та реакції в місці введення: частіше – стонують тільки форми препарату для внутрішньовенного введення; реакція у місці інфузії (біль, почервоніння); нечасто – астенія, рідко – пірексія; частота невідомо – біль (у тому числі біль у спині, грудній клітці та киячці).

Номер реєстраційного посвідчення: UA/8639/01/01. Наказ МОЗ № 614 від 04.04.2018.

Перед призначенням Лефлоцин® (LEFLOXIN), будь-ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції.

Даний матеріал призначений для медичних спеціалістів і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ООО «ЮРІЯ-ФАРМ» не рекомендує використовувати Лефлоцин® (LEFLOXIN) в цілях, які відрізняються від тих, які прописані в інструкції.